

## 報告書-1

### アスリート血栓症コンパニオンパネルの作成

【背景】薬剤を投与の際、副作用発現を前もって予測する検査はコンパニオン診断と呼ばれる。血栓塞栓症を生じやすい体質には人種差があり、日本人においてはプロテイン S (PS) の関与が多いとされ、196 番目のリジン (K) がグルタミン酸 (E) にアミノ酸置換される (K196E とあらず) 遺伝子多型(バリエントと呼ばれる)は徳島型と称され、日本人以外にはあまり見られない。このバリエント保有者の凝固抑制活性は正常分子の約 60%で血栓症リスクが高く、日本人の深部静脈血栓症患者の 31%を占めるとされる。日本人では 55 人から 60 人に 1 人の割合で存在するとされる。遺伝学的検査のため、一般的に測定されておらず、アスリートにおける頻度も調査はなかった。

【目的】日本人女性アスリートにおける K196E 保有者の割合を調査した。

【方法】唾液サンプル採取キットを個別もしくは団体別に送付して、郵送、宅配便で回収を行い、西別府病院では血液検査の際の余剰の検体を用いて DNA を抽出した。K196E の解析は西別府病院臨床研究部にて開発した PCR 法によるバリエント解析を行った。バリエントがあった場合はシングルサイトシーケンスによって確認を行って確定した。

【結果】日本人女性アスリートにおける頻度は 265 検体 (血液 95、唾液 170 検体) 中、バリエントは 11 例 (4.2%) に認められ、すべてヘテロで、ホモにバリエントを有するものはいなかった。過去に血栓症を

発症した既往のある 2 名が含まれていたが、バリエント保有者ではなかった。

【考察】アスリートは脱水をはじめとした血栓塞栓症誘因に曝露されやすい可能性が高いため、血栓症の発症が多いのではないかという印象があったが、K196E 保有者は 24.1 人にひとりの割合で一般に比較してほぼ 2 倍と高頻度であった。アスリートにこのバリエント保有者が多いことが血栓塞栓症の一因になる可能性があると考えられた。このバリエントを有するとスポーツにおける何らかの競技の優位性に関するか否かは不明である。一方で血栓症発症者に関してはこのバリエントを有していなかったため、血栓症発症に関して他の因子の関与が考えられ、さらなる解析が必要と考えられた。

【成果】バリエント検出は通常、遺伝子配列の確認が必要であるが、簡便にバリエントあるなしが、PCR 増幅がかかる、かからないで判断できる簡易検出法を考案した。広く安価に検査の普及が期待される。

#### <成果物>

K196E (徳島型) バリエント簡易検出プロトコール作成 (測定手順書)